



Рациональная антибиотикотерапия: эффективная и адекватная

Антибиотики используются для предотвращения и лечения воспалительных процессов, вызванных бактериальной и условно-патогенной микрофлорой. Однако на сегодняшний день в мире прослеживается тенденция к росту резистентности патогенов к широко используемым в клинической практике антибактериальным препаратам. В связи с этим вопрос эффективности и адекватности такой терапии по-прежнему сохраняет актуальность.

Рациональному использованию антибиотиков при лечении пациентов с наиболее распространенными дерматологическими и урогенитальными заболеваниями был посвящен симпозиум, организованный в рамках X научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов при поддержке компании Astellas (Санкт-Петербург, 27 октября 2016 г.).



Профессор, д.м.н.
М.Р. Рахматулина

Гонококковая инфекция признана одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации, ежегодно в мире, согласно данным Всемирной организации здравоохранения за 2015 г., выявляется около 60 млн зараженных. «Одной из основных причин высокой заболеваемости считается резистентность возбу-

Проблемы резистентности возбудителей инфекций, передаваемых половым путем

дителя *Neisseria gonorrhoeae* к применяемым антимикробным препаратам», – отметила Маргарита Рафиковна РАХМАТУЛИНА, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом клинической лабораторной диагностики Государственного научного центра Российской Федерации – Федерального медицинского биологического центра им. А.И. Бурназяна.

Инфицирование штаммами *N. gonorrhoeae*, устойчивыми к антибиотикам, не позволяет достичь эрадикации возбудителя и может приводить к развитию осложненных форм заболевания и, как следствие, нарушению репродуктивной функции.

Сегодня во многих странах мира наблюдается неуклонный рост антибактериальной резистентности. Так, в США

с 2006 по 2012 г. отмечена тенденция к увеличению числа штаммов *N. gonorrhoeae*, резистентных к пенициллину (с 11,2 до 13,2%), тетрациклину (с 16,7 до 22,8%) и ципрофлоксацину (с 9,6 до 14,8%). Высокий уровень резистентности возбудителя к антимикробным препаратам зарегистрирован также в странах Европы, Азии, Африки^{1, 2}.

В последние годы исследователи уделяют особое внимание возможности развития устойчивости возбудителя к цефалоспорином третьего поколения, которые являются препаратами выбора для лечения гонококковой инфекции. Появление и распространение штаммов, резистентных к данной группе препаратов, может стать серьезной проблемой общественного здравоохранения и обуславливает необходимость проведения эффективного, глобального конт-

¹ Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Supplement & Profiles Division of STD Prevention February 2014 U.S. Department of health and human services centers for disease control and prevention national center for HIV/AIDS, viral hepatitis, STD, and TB prevention Division of STD Prevention Atlanta, Georgia 30333 // www.cdc.gov/std/gisp.

² Kirkcaldy R.D., Kidd S., Weinstock H.S. et al. Trends in antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the USA: the Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP), January 2006 – June 2012 // Sex. Transm. Infect. 2013. Vol. 89. Suppl. 4. P. iv5–10.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

роля над распространением антибиотикорезистентных штаммов на региональном, национальном и общемировом уровнях^{3,4}.

В Российской Федерации цефалоспорины третьего поколения – цефтриаксон и цефиксим – по-прежнему остаются препаратами выбора при гонококковой инфекции.

По результатам мониторинга антибактериальной резистентности возбудителя в России, в последние годы в нашей стране также наблюдается тенденция к повышению устойчивости микроорганизма к пенициллинам, тетрациклинам, фторхинолонам, азитромицину, однако среди выделенных *N. gonorrhoeae* не выявлено штаммов, не чувствительных к препаратам группы цефалоспоринов. Кроме того, уровень чувствительности как в целом по России, так и в отдельных федеральных округах составил 100%. Поэтому согласно Клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных гонококковой инфекцией (2015) препаратами выбора для лечения гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта, гонококкового фарингита и гонококковой инфекции аноректальной области остаются цефтриаксон в дозе 500 мг внутримышечно однократно или цефиксим в дозе 400 мг перорально однократно, альтернативным препаратом – спектиномицин в дозе 2 г внутримышечно однократно.

Лечение осложненных форм гонококковой инфекции осуществляется по следующей схеме: цефтриаксон 1 г внутримышечно или внутривенно каждые 24 часа в течение 14 дней, или цефотаксим 1 г внутривенно каждые 8 часов в течение 14 дней, или спектиномицин 2 г внутримышечно каждые 12 часов. Через 24–48 часов после начала парентеральной антибактериальной терапии, при условии исчезновения клинических симптомов заболевания, возможно продолжение пероральной антимикробной терапии с общей продолжительностью лечения 14 дней.

Еще одна широко распространенная ИППП – урогенитальный хламидиоз. В мире ежегодно выявляется более 90 млн новых случаев инфицирования *Chlamydia trachomatis*, из них более 4 млн приходится на США и около 5,5 млн на Европу.

В течение последних лет в Российской Федерации заболеваемость урогенитальной хламидийной инфекцией вышла на первое место среди всех бактериальных ИППП и в 2015 г. составила 41,3 случая на 100 тыс. населения. Кроме того, урогенитальный хламидиоз является второй по распространенности регистрируемой ИППП после трихомониаза.

Несмотря на актуальность выбора эффективных лекарственных препаратов для лечения хламидийной инфекции, изучение антибактериальной резистент-

ности *C. trachomatis* затруднено. В настоящее время существует ряд методик определения чувствительности хламидий к антибактериальным препаратам, отличающихся по виду используемых культур клеток, срокам их инфицирования и внесения препаратов в питательную среду, процедурам оценки жизнеспособности хламидий после антибактериального воздействия, однако результаты, полученные при их использовании, могут существенно различаться.

В условиях *in vitro* уже описаны случаи резистентности *C. trachomatis* к рифампицину и фторхинолонам. Резистентность к фторхинолонам, как правило, ассоциировалась с генетическими заменами отдельных нуклеотидов в генах *gyrA* и *parC*.

Макролидные и тетрациклиновые антибактериальные препараты обладают высокой активностью против хламидий как в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo*. Истинная резистентность к этим группам лекарственных средств у патогенных для человека хламидий практически не встречается. Устойчивость к макролидам и тетрациклинам, обнаруживаемая у незначительной части выделенных изолятов, не имеет генетической базы, так как появление генов резистентности оказывает неблагоприятное влияние на способность мутантных микроорганизмов к выживанию⁵⁻⁹.

³ Jakopanec I., Borgen K., Aavitsland P. The epidemiology of gonorrhoea in Norway, 1993–2007: past victories, future challenges // BMC Infect. Dis. 2009. Vol. 9. ID 3.

⁴ Deguchi T., Yasuda M., Yokoi S. et al. Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis by double-dosing of 200 mg cefixime at a 6-h interval // J. Infect. Chemother. 2003. Vol. 9. № 1. P. 35–39.

⁵ Lefèvre J.C., Lépagneur J.P. Comparative in vitro susceptibility of a tetracycline-resistant *Chlamydia trachomatis* strain isolated in Toulouse (France) // Sex. Transm. Dis. 1998. Vol. 25. № 7. P. 350–352.

⁶ Jones R.B., Van der Pol B., Martin D.H., Shepard M.K. Partial characterization of *Chlamydia trachomatis* isolates resistant to multiple antibiotics // J. Infect. Dis. 1990. Vol. 162. № 6. P. 1309–1315.

⁷ Ridgway G.L., Bebear C., Bebear C.M. et al. Sub-committee on Susceptibility Testing of Intracellular and Cell-associated Pathogens of the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Antimicrobial susceptibility testing of intracellular and cell-associated pathogens. EUCAST discussion document E.Dis 6.1 March 2001 // Clin. Microbiol. Infect. 2001. Vol. 7. № 12. P. 1–10.

⁸ Holmes K., Sparling P., Stamm W. et al. Sexually Transmitted Diseases. 4th ed. McGraw-Hill, 2008.

⁹ Suchland R.J., Geisler W.M., Stamm W.E. Methodologies and cell lines used for antimicrobial susceptibility testing of *Chlamydia* spp. // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. Vol. 47. № 2. 636–642.



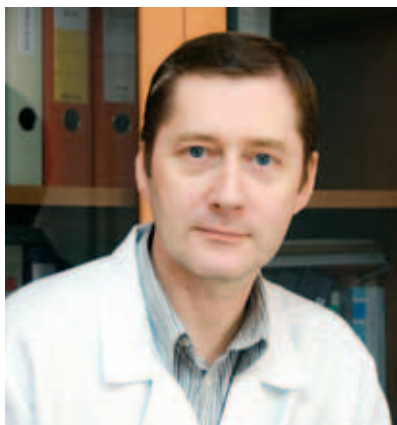
X научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов

В связи с изложенным выше при неосложненных формах хламидийной инфекции препаратами выбора являются доксициклина моногидрат в дозе 100 мг два раза в сутки в течение семи дней, джозамицин в дозе 500 мг три раза в сутки в течение семи дней и азитромицин в дозе 1 г однократно. В качестве альтернативы применяется офлоксацин в дозе 400 мг два раза в сутки в течение семи дней.

Лечение хламидийной инфекции верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза проводится доксициклином моногидратом или джозамицином в вышеупомянутых дозах. Длительность курса терапии в зависимости от степени клинических проявлений воспалительных процессов, результатов лабораторных и инструментальных исследований варьирует от 14 до 21 дня.

Наряду с высокой распространенностью ИППП важнейшей медико-социальной проблемой считается инфекционная патология репродуктивной системы женщин. Ведущее место в структуре данной патологии занимают воспалительные процессы, обусловленные условно-патогенными микроорганизмами. Долгое время последние рассматривались как моновозбудители воспалительных процессов урогенитального тракта. Однако в ходе многочисленных исследований установлен полимикробный характер вульвовагинитов. Так, этиологический спектр возбудителей при вульвовагините, вызванном условно-патогенными микроорганизмами, представлен *Corynebacterium* spp. (91,4%), *Escherichia coli* (54,5%), *Enterococcus faecalis* (54,0%), *Staphylococcus saprophiticus* (29,3%), *Klebsiella pneumoniae* (18,2%), *Streptococcus*

anginosus (18,2%), *Streptococcus agalactiae* (16,2%) в количестве 10^2 – 10^4 КОЕ/мл и облигатными анаэробами *Bacteroides* spp. (10,1%), *Fusobacterium nucleatum* (8,6%), *Propionibacterium* spp. (8,1%) в ассоциациях четырех и более микроорганизмов. При этом наблюдается замещение облигатно-анаэробных видов лактобактерий на факультативно-анаэробные. Наиболее высокая чувствительность аэробных и факультативно-аэробных условно-патогенных микроорганизмов отмечается к амоксициллину/клавулановой кислоте (93,4–100%), нитрофуранам (92,4–100%) и цефалоспорином третьего поколения (93,6–100%). Это определяет возможность использования их в качестве препаратов выбора при лечении вульвовагинитов, вызванных аэробными условно-патогенными микроорганизмами^{10, 11}.



Профессор, д.м.н.
Е.В. Соколовский

В организме человека обитает 16 видов микоплазм, шесть из них – на слизистых половых органов и мочевых путей: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma primatum*, *Mycoplasma spermophilum*, *Mycoplasma penetrans*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium*. Большинство мико-

Уреамикоплазменная инфекция – реальная опасность для репродуктивного здоровья или мнимая?

плазм являются условно-патогенными микроорганизмами.

Установлено, что генитальные микоплазмы могут вызывать развитие инфекций мочеполовой системы, так называемые уреамикоплазменные инфекции.

Уреамикоплазменные инфекции сегодня относятся к наиболее распространенным инфекциям. Именно поэтому важно определить, влияют они на репродуктивное здоровье или нет. Рассмотрению данного вопроса был посвящен доклад заведующего кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессора Евгения Владиславовича СОКОЛОВСКОГО.

В начале своего выступления Е.В. Соколовский привел результаты исследований влияния *U. urealyticum*- и *M. hominis*-инфекции на риск развития бесплодия. Так, в исследовании М. Salmeri и соавт., в котором изучалась распространенность *U. urealyticum*- и *M. hominis*-инфекции у 250 бесплодных мужчин, первый возбудитель обнаружен в 15,6% случаев, второй – в 3,6%. У одного пациента выявлена сочетанная инфекция (*U. urealyticum* + *M. hominis*). Клинические симптомы заболевания наблюдались у 41% инфицированных. Согласно результатам спермограммы у инфицированных преобладали олигоастенотератозооспермия ($p < 0,0001$) или

¹⁰ Рахматулина М.Р., Шаталова А.Ю. Современные представления о микробиоценозе вагинального биотопа и его нарушениях у женщин репродуктивного возраста // Вестник дерматологии и венерологии. 2009. № 3. С. 38–43.

¹¹ Шаталова А.Ю. Современные подходы к терапии условно патогенных микроорганизмов у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями нижних отделов урогенитального тракта // Вестник последипломного медицинского образования. 2009. № 2. С. 29–30.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

астенозооспермия ($p < 0,05$)¹². В исследовании X.Y. Xia и соавт. зафиксировано, что *U. urealyticum*-инфекция снижает целостность мембраны сперматозоида, что может являться важным фактором мужского бесплодия¹³.

В работе H.P. Lin и соавт. по изучению возбудителей хронического простатита у 1186 бесплодных мужчин микроорганизмы выявлены в 51,7% случаев, в частности *Chlamydia trachomatis* у 67 (5,6%) пациентов, *U. urealyticum* у 116 (9,8%), *M. hominis* у 41 (3,5%) пациента¹⁴. Полученные результаты свидетельствуют о том, что бактерии, микоплазмы и *C. trachomatis* – возможные этиологические факторы мужского бесплодия.

Хронический эндометрит, вызванный различными микроорганизмами, может стать причиной повторных выкидышей. Доказательством тому служит улучшение исходов беременности после проведенной антибактериальной терапии. Так, ретроспективный анализ данных 360 пациенток с идиопатическим невынашиванием беременности, проведенный E. Cicinelli и соавт., показал, что у 208 (57,8%) женщин диагноз был подтвержден данными гистероскопии. У 190 (91,3%) из них отмечались гистологические признаки заболевания и только у 142 (68,3%) патогены обнаружены по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) и бакпосева. Обычные бактерии (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*

и т.д.) – в 110 (77,5%) случаях, *Mycoplasma* spp. и *U. urealyticum* – в 36 (25,3%), *Chlamydia trachomatis* – в 18 (12,7%) случаях. 208 пациенткам проведена антибактериальная терапия согласно протоколу Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC). У 102 (71,8%) женщин зафиксирована элиминация патогенов (первая группа), у 40 (28,2%) – их персистенция (вторая группа), у 16 (24,2%) – нормализация гистероскопической картины (третья группа), у 50 (75,7%) женщин – отсутствие изменений гистероскопической картины (четвертая группа). Через год после лечения большее количество успешных беременностей зарегистрировано в первой и третьей группах по сравнению со второй и четвертой группами – 80 (78,4%) и 8 (50%) против 7 (17,5%) и 15 (30%) соответственно¹⁵.

Исследование E. Vancutsem и соавт. продемонстрировало взаимосвязь между наличием *Ureaplasma* spp. и составом микробиоты влагалища. Так, нарушение микробного пейзажа очень часто сочеталось с положительным ответом в отношении *U. urealyticum* (ПЦР в режиме реального времени) – среднее количество копий ДНК 5,51 (3,88–7,87) $\log_{10}$. Авторы исследования предположили, что патогенный эффект (преждевременные роды) указанной ассоциации может быть связан с утратой защитной функции синантроп-

ной флоры. Это позволяет другим микроорганизмам, в частности *Ureaplasma* spp., подниматься в верхние отделы мочеполовой системы. Восхождение инфекции в свою очередь обуславливает неблагоприятные исходы беременности¹⁶.

M. hominis и *U. urealyticum* часто обнаруживаются в амниотической жидкости пациенток, родивших преждевременно. Данные микроорганизмы ассоциируются также с развитием хориоамнионита.

В перекрестном исследовании, проведенном R. Verteramo и соавт., зафиксирована значимая корреляция между персистированием инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, и наличием *U. urealyticum*, *C. trachomatis*¹⁷.

Роль *M. hominis* и *U. urealyticum* в развитии бесплодия у женщин была исследована M. Seifoleslami и соавт. Из 350 мазков, взятых из влагалища фертильных и бесплодных женщин (образцы культивировали, при положительном ответе проводили ПЦР-обследование), 11 оказались положительными в отношении *M. hominis*, 15 – в отношении *U. urealyticum*, 5 – в отношении обоих микроорганизмов. При этом распространенность *U. urealyticum* и *M. hominis* среди бесплодных женщин была выше, чем среди фертильных ($p < 0,05$)¹⁸.

Поэтому пациенток с диагнозом «бесплодие» необходимо обследовать на наличие указанных микроорганизмов и проводить антибактериальную терапию.

дерматовенерология

¹² Salmeri M., Valenti D., La Vignera S. et al. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infection in unselected infertile men // J. Chemother. 2012. Vol. 24. № 2. P. 81–86.

¹³ Xia X.Y., An L.M., Li W.W. et al. *Ureaplasma urealyticum* infection affects sperm plasma membrane integrity in infertile men // Zhonghua Nan Ke Xue. 2011. Vol. 17. № 12. P. 1069–1072.

¹⁴ Lin H.P., Lu H.X. Analysis of detection and antimicrobial resistance of pathogens in prostatic secretion from 1186 infertile men with chronic prostatitis // Zhonghua Nan Ke Xue. 2007. Vol. 13. № 7. P. 628–631.

¹⁵ Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment // Reprod. Sci. 2014. Vol. 21. № 5. P. 640–647.

¹⁶ Vancutsem E., Faron G., Foulon W., Naessens A. Genital tract colonization with *Ureaplasma* spp. and its association with abnormal vaginal flora // J. Med. Microbiol. 2015. Vol. 64. № 6. P. 654–656.

¹⁷ Verteramo R., Pierangeli A., Mancini E. et al. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients // BMC Infect. Dis. 2009. Vol. 9. ID 16.

¹⁸ Seifoleslami M., Safari A., Khayat Khameneie M. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in high vaginal swab samples of infertile females // Iran. Red. Crescent Med. J. 2015. Vol. 17. № 12. ID e16823.



Х научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов

Далее выступающий рассмотрел более подробно роль отдельных микроорганизмов в развитии урогенитальных заболеваний, способы их выявления и подходы к лечению.

M. genitalium – возбудитель ИППП. Данный патогенный микроорганизм способен вызывать уретрит у лиц обоего пола и цервицит у женщин.

На сегодняшний день не подтверждена и не опровергнута связь между инфицированием *M. genitalium* и неблагоприятными исходами беременности. Речь, в частности, идет о спонтанном аборте, преждевременных родах, замедлении внутриутробного роста, мертворождении.

Показаниями к обследованию на *M. genitalium* являются:

- ✓ клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса органов урогенитального тракта;
- ✓ предгравидарное обследование половых партнеров;
- ✓ беременность;
- ✓ предстоящие оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза;
- ✓ перинатальные потери и бесплодие в анамнезе;
- ✓ половой контакт с инфицированным партнером в период до 60 дней;
- ✓ сексуальное насилие в период до 60 дней.

Верификация диагноза заболеваний, вызванных *M. genitalium*, осуществляется с помощью молекулярно-биологических методов,

направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК микроорганизма, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации.

Другие методы лабораторных исследований – иммунофлюоресценция (ПИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), культуральный метод – для диагностики не используются.

Для оценки степени лейкоцитарной реакции и состояния microbiocenosis уретры, влагалища, цервикального канала следует провести микроскопическое исследование клинического материала.

Применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики заболеваний, вызванных *M. genitalium*, с позиций доказательной медицины нецелесообразно¹⁹.

Идентификация *M. genitalium* с помощью молекулярно-биологических методов у пациента либо его полового партнера служит показанием к проведению лечения. Одновременное лечение половых партнеров является обязательным.

В терапии *M. genitalium*-инфекций существует ряд проблем. Ключевая – резистентность к антибактериальным препаратам.

С 2006 г. международные руководства рекомендуют лечение заболеваний урогенитального тракта, вызванных *M. genitalium*, азитро-

мицином в дозе 1 г однократно. Однако результаты исследований свидетельствуют о снижении бактериальной чувствительности к макролидам. Доказано, что такой режим лечения может приводить к селекции штаммов *M. genitalium*, несущих мутации генов устойчивости к макролидам 23S rRNA, и, как следствие, неэффективности терапии^{20, 21}.

Для *M. genitalium* данный режим применения азитромицина может увеличивать риск формирования устойчивости к макролидам по окончании лечения²².

Результаты последних исследований показали, что в отсутствие резистентности к макролидам назначение пятидневного курса азитромицина эффективно и не индуцирует резистентность.

«Согласно инструкции по применению азитромицина, одобренной в нашей стране, препарат должен назначаться только для лечения инфекций, вызванных *C. trachomatis*», – подчеркнул профессор Е.В. Соколовский.

На сегодняшний день установлено, что микробиологическая эффективность азитромицина в отношении *M. genitalium*-инфекции ниже таковой джозамицина – 74–76%²³ и 96%²⁴ соответственно. Моксифлоксацин продемонстрировал эффективность в 96% случаев. Длительность такой терапии составляет 10–14 дней²⁵. Однако очень быстро формируется резистентность к препарату²⁶. Левофлоксацин и гатифлоксацин

¹⁹ Российское общество дерматологов и косметологов. Российское общество акушеров-гинекологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальными заболеваниями, вызванными *M. genitalium*. 2015.

²⁰ Bradshaw C.S., Jensen J.S., Tabrizi S.N. Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis // Emerg. Infect. Dis. 2006. Vol. 12. № 7. P. 1149–1152.

²¹ Jensen J.S., Bradshaw C.S., Tabrizi S.N. et al. Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance // Clin. Infect. Dis. 2008. Vol. 47. № 12. P. 1546–1553.

²² Ito S., Shimada Y., Yamaguchi Y. et al. Selection of *Mycoplasma genitalium* strains harbouring macrolide resistance-associated 23S rRNA mutations by treatment with a single 1 g dose of azithromycin // Sex. Transm. Infect. 2011. Vol. 87. № 5. P. 412–414.

²³ Jernberg E., Moghaddam A., Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study // Int. J. STD AIDS. 2008. Vol. 19. № 10. P. 676–679.

²⁴ Гуцин А.Е., Бурцев О.А., Рыжих П.Г. и др. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *Mycoplasma genitalium*, с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени // Клиническая дерматология и венерология. 2009. № 4. С. 58–63.

²⁵ Taylor-Robinson D., Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly // Clin. Microbiol. Rev. 2011. Vol. 24. № 3. P. 498–514.

²⁶ Kikuchi M., Ito S., Yasuda M. et al. Remarkable increase in fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium* in Japan // J. Antimicrob. Chemother. 2014. Vol. 69. № 9. P. 2376–2382.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

показали очень низкий уровень эрадикации – у 60 и 83% больных соответственно^{27, 28}. Полученные результаты подтверждены результатами других исследований²⁹.

Фторхинолоны (ФХ) в рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов не рассматриваются в качестве препаратов выбора для лечения урогенитальных инфекций, вызванных микоплазмами³⁰.

Эмпирическое применение ФХ при урогенитальных инфекциях, ассоциированных с *M. genitalium*, способствует росту резистентности микоплазм и *Mycobacterium tuberculosis* к ФХ, снижает шансы на излечение при наличии резистентности микоплазм к макролидам и лекарственной резистентности микробактерий, лишено доказательной базы, не имеет преимуществ перед 16-членными макролидами.

Препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных *M. genitalium*, являются доксициклина моногидрат 100 мг два раза в сутки в течение 10 дней или джозамицин 500 мг три раза в сутки перорально в течение 10 дней.

Альтернативный препарат – офлоксацин 400 мг внутрь два раза в сутки в течение 10 дней.

Беременным назначают только джозамицин в аналогичной дозе и режиме, детям с массой тела менее 45 кг – 50 мг/кг массы тела в три приема в течение 10 дней.

M. hominis и *Ureaplasma* spp. относятся к условно-патогенным микроорганизмам. Для реализации их патогенных свойств требуются определенные условия, в частности высокий уровень

бактериальной обсемененности, иммуносупрессия.

Уреаплазмы у мужчин способны вызывать уретрит (*U. urealyticum*), у женщин – цервицит, цистит, воспалительные заболевания органов малого таза, а также осложнения во время беременности, послеродовые и послеабортные осложнения. Показанием к обследованию на *Ureaplasma* spp. и *M. hominis* является наличие клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса в области урогенитального тракта в отсутствие патогенных возбудителей ИППП.

Если клинические проявления отсутствуют, обследованию подлежат пациенты с диагнозом «бесплодие», имеющие в анамнезе невынашивание беременности и перинатальные потери, доноры спермы.

Верификация диагноза базируется на результатах лабораторных исследований. Проводится микроскопическое исследование клинического материала из уретры, влагалища и цервикального канала для оценки состояния их эпителия, степени лейкоцитарной реакции, исключения сопутствующих ИППП (гонококковой инфекции, урогенитального трихомониаза), состояния микробиоценоза влагалища. Кроме того, используются культуральные и/или молекулярно-биологические методы. Целесообразность применения методики количественного определения (определение титра), как и клиническое значение полученных результатов, не доказана. Другие методы лабораторных исследований, в том числе ПИФ, ИФА, для обнаружения антител к *Ureaplasma* spp.

и *M. hominis* использовать неопустимо. С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики нецелесообразно.

Учитывая высокую распространенность микоплазм в нижних отделах мочеполовой системы у практически здоровых лиц репродуктивного возраста, а также их этиологическое значение, проведение скринингового обследования на генитальные микоплазмы неоправданно.

Показанием к лечению при выявлении *M. hominis* и *Ureaplasma* spp. служит наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса, при котором не выявлены другие возбудители ИППП, в том числе *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*; у доноров спермы, лиц с диагнозом «бесплодие» и женщин с невынашиванием беременности и перинатальными потерями в анамнезе – обнаружение *M. hominis* и/или *Ureaplasma* spp. в отсутствие клинических симптомов воспаления; у половых партнеров лиц, инфицированных *M. hominis* и/или *Ureaplasma* spp., – наличие клинической симптоматики и лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполовой системы, при исключении иной этиологии данного процесса.

По данным российских и зарубежных исследователей, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *Ureaplasma* spp. сохраняют высокую чувствительность к доксициклину и джозамицину³¹.

дерматовенерология

²⁷ Takahashi S., Ichihara K., Hashimoto J. et al. Clinical efficacy of levofloxacin 500 mg once daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis // J. Infect. Chemother. 2011. Vol. 17. № 3. P. 392–396.

²⁸ Hamasuna R., Takahashi S., Kiyota H. et al. Effect of gatifloxacin against Mycoplasma genitalium-related urethritis: an open clinical trial // Sex. Transm. Infect. 2011. Vol. 87. № 5. P. 389–390.

²⁹ Yasuda M., Maeda S., Deguchi T. In vitro activity of fluoroquinolones against Mycoplasma genitalium and their bacteriological efficacy for treatment of M. genitalium-positive nongonococcal urethritis in men // Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 41. № 9. P. 1357–1359.

³⁰ Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Российское общество акушеров-гинекологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальными заболеваниями, вызванными *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*. 2015.

³¹ Krausse R., Schubert S. In-vitro activities of tetracyclines, macrolides, fluoroquinolones and clindamycin against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* spp. isolated in Germany over 20 years // Clin. Microbiol. Infect. 2010. Vol. 16. № 11. P. 1649–1655.



Х научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов

Заболевания, вызываемые *M. hominis* и/или *Ureaplasma* spp., лечат по одной из следующих схем: доксициклина моногидрат по 100 мг внутрь два раза в сутки в течение 10 дней; джозамицин по 500 мг внутрь три раза в сутки в течение 10 дней. Беременным джозамицин назначают в дозе 500 мг внутрь три раза в сутки в течение 10 дней, детям с массой тела менее 45 кг – исходя из 50 мг/кг массы тела в три приема в сутки.

U. urealyticum – потенциальный возбудитель простатита.

Устойчивость патогена к ципрофлоксацину достигает 59,5%, джозамицину, доксициклину – 1,7%¹⁴. Это подтверждает, что последние являются наиболее активными из анимикробных препаратов. Благодаря высокой концентрации джозамицина (препарат Вильпрафен®) и доксициклина (препарат Юнидокс Соллютаб®) в тканях простаты обеспечивается высокая эффективность терапии хронического простатита, в частности в отношении *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*^{14, 32–40}.

Общая длительность антибактериальной терапии пациен-

тов с хроническим простатитом должна составлять четыре – шесть недель⁴¹.

Рекомендуется сначала принимать Вильпрафен® по 500 мг три раза в день в течение двух недель, далее Юнидокс Соллютаб® по 100 мг два раза в день в течение двух недель.

Преимуществом такой терапии является улучшение показателей спермограммы⁴².

Эффективность и безопасность препаратов Флемоклав Соллютаб® (амоксциллин/клавулановая кислота) и Вильпрафен® продемонстрированы в терапии неспецифического вагинита и цервицита. Так, в многоцентровом неинтервенционном проспективном наблюдательном исследовании, проведенном И.А. Аполихиной и соавт., с участием 711 пациенток (средний возраст – 31,3 ± 7,0 года) согласно основной нозологии и показаниям к применению препаратов 67,9% женщин с неспецифическим вагинитом получали Флемоклав Соллютаб®; 69% женщин с цервицитом – Вильпрафен®; 51,5% женщин с неспецифическим вагинитом и церви-

цитом – комбинацию «Флемоклав Соллютаб® + Вильпрафен®». Клиническое выздоровление зафиксировано у большинства пациенток вне зависимости от диагноза: в 212 случаях (98,6%) – при неспецифическом вагините, в 220 случаях (90,9%) – при неспецифическом цервиците. Отсутствие клинического эффекта проводимой терапии наблюдалось у трех пациенток с цервицитом и семи – с неспецифическим вагинитом и цервицитом. Эрадикация этиологических возбудителей (типичных *E. coli*, *E. faecalis*, *Streptococcus agalactiae* и др., атипичных *Ureaplasma* spp., *M. hominis*, *M. genitalium*) зафиксирована в большинстве случаев: у 203 пациенток (94,4%) с неспецифическим вагинитом, у 216 (89,3%) – с цервицитом. В ходе исследования зарегистрировано 14 нежелательных явлений, включая 5 (0,7%) серьезных⁴³. Таким образом, джозамицин – единственный макролид для лечения урогенитальных инфекций с универсальной активностью *in vitro* как в отношении *C. trachomatis*, так и в отношении всех клинически значимых микоплазм.

³² Donati M., Pollini G.M., Sparacino M. et al. Comparative in vitro activity of garenoxacin against Chlamydia spp. // J. Antimicrob. Chemother. 2002. Vol. 50. № 3. P. 407–410.

³³ Bebear C.M., Renaudin H., Bryskier A., Bebear C. Comparative activities of telithromycin (HMR 3647), levofloxacin, and other antimicrobial agents against human mycoplasmas // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. Vol. 44. № 7. P. 1980–1982.

³⁴ Bebear C.M., Renaudin H., Charron A. et al. In vitro activity of trovafloxacin compared to those of five antimicrobials against mycoplasmas including Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum fluoroquinolone-resistant isolates that have been genetically characterized // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. Vol. 44. № 9. P. 2557–2560.

³⁵ Peuchant O., Duvert J.P., Clerc M. et al. Effects of antibiotics on Chlamydia trachomatis viability as determined by real-time quantitative PCR // J. Med. Microbiol. 2011. Vol. 60. Pt. 4. P. 508–514.

³⁶ Zhu H., Wang H.P., Jiang Y. et al. Mutations in 23S rRNA and ribosomal protein L4 account for resistance in Chlamydia trachomatis strains selected in vitro by macrolide passage // Andrologia. 2010. Vol. 42. № 4. P. 274–280.

³⁷ Schramm P., Schopf R.E., Wildfeuer A. Josamycin concentration in human ejaculate and its influence on sperm motility – a contribution to antibiotic therapy in andrological patients // Andrologia. 1988. Vol. 20. № 6. P. 521–525.

³⁸ Mathisen W., Normann E., Taksdal S., Otnes B. Doxycycline levels in prostatic tissue and blood // Eur. Urol. 1975. Vol. 1. № 3. P. 157–158.

³⁹ Bulitta J.B., Kinzig M., Naber C.K. et al. Population pharmacokinetics and penetration into prostatic, seminal, and vaginal fluid for ciprofloxacin, levofloxacin, and their combination // Chemotherapy. 2011. Vol. 57. № 5. P. 402–416.

⁴⁰ Naber K.G., Sörgel F. Antibiotic therapy – rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue // Andrologia. 2003. Vol. 35. № 5. P. 331–335.

⁴¹ Abu-Gharbieh E., Vasina V., Poluzzi E., De Ponti F. Antibacterial macrolides: a drug class with a complex pharmacological profile // Pharmacol. Res. 2004. Vol. 50. № 3. P. 211–222.

⁴² Уикалова Е.А. Место джозамицина в лечении урогенитальных инфекций, вызываемых внутриклеточными возбудителями // Фарматека. 2006. № 4. С. 38–45.

⁴³ Аполихина И.А., Горбунова Е., Додова Е.Г., Гасанова Г.Ф. Современные аспекты комбинированной антибактериальной терапии неспецифических вагинитов и цервицитов // Акушерство и гинекология. 2015. № 8. С. 70–77.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

Системная антибактериальная терапия: эффективность и безопасность в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний кожи

По словам д.м.н., профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства Елены Владиславовны МАТУШЕВСКОЙ, инфекционно-воспалительные заболевания кожи (пиодермии) занимают одно из первых мест в структуре общей заболеваемости. Так, около 200 млн человек ежегодно переносят первичную стафилококковую и стрептококковую инфекции. Пиодермии также занимают ведущее место среди дерматозов – от 17,5 до 43,9% случаев. При этом бактериальные осложнения отмечаются у 56% пациентов с хроническими дерматозами, 48% пациентов с atopическим дерматитом, 30% пациентов с экземой.

На современном этапе наиболее часто используемой в практике классификацией инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ) является классификация Дж. Ядассона (J. Jadasson) в модификации А.А. Каламкаряна и соавт. Так, в зависимости от возбудителя ИКМТ подразделяются на стафилодермии, стрептодермии, смешанные; по течению – на острые и хронические; по глубине поражения – на поверхностные и глубокие; по механизму возникновения – первичные и вторичные (осложнения ряда дерматозов, особенно зудящих). Наиболее частым возбудителем ИКМТ считается *Staphylococcus aureus* – 82,5% случаев. На долю *Streptococcus pyogenes* прихо-

дится 5,3% случаев, других возбудителей – 12,2%⁴⁴.

Золотистый стафилококк не относится к представителям нормальной микрофлоры, колонизирующим кожу, за исключением носителя в носовых ходах и паховых складках. Он содержит структуры (суперантигены), способные поликлонально активировать специфические клетки иммунной системы. Речь, в частности, идет об активации Т-клеток, стимуляции дегрануляции базофилов, тучных клеток и продукции иммуноглобулина Е. Стафилококки продуцируют протеазы, которые разрушают корнеодесмосомы и многокомпонентную систему кожного барьера^{45–47}.

За последнее десятилетие увеличилось число пациентов с гнойной патологией ИКМТ. Наиболее часто идентифицировался метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA)⁴⁸.

Проспективное исследование по изучению распространенности инфекционной патологии показало, что у одного из пяти пациентов с ИКМТ причиной заболевания был MRSA, что увеличивает затраты на лечение данной категории больных (стоимость лечения одного пациента повысилась на 2000 долларов США)⁴⁹.

Среди факторов риска развития пиодермии называют как экзогенные, так и эндогенные. К первым относятся нарушение целостности эпидермиса, загрязнение кожи, повышенное потоотделение, смещение pH кожи в щелочную сторону, воздейст-



Профессор, д.м.н.
Е.В. Матушевская

вие высоких и низких температур, ко вторым – нарушение углеводного обмена (сахарный диабет), дефицит белков в организме, тяжелые соматические заболевания, гиповитаминоз, хронические интоксикации, стафилококконосительство.

Базисная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний кожи предполагает применение антибиотиков. При этом антибактериальные препараты могут назначаться системно, местно, системно и местно одновременно.

Антибиотики системного действия используются при распространенных, глубоких, хронических, рецидивирующих пиодермиях, в отсутствие эффекта топической терапии, при наличии общих явлений и регионарных осложнений, локализации глубоких пиодермий на лице. К таковым относятся пенициллины (амоксциллин), ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат), цефалоспорины первого – четвертого поколения, аминогликозиды (гентамицин), фторхинолоны второго поколения (офлоксацин, левофлоксацин, цiproфлоксацин), тетрацик-

⁴⁴ Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7. № 3. С. 255–270.

⁴⁵ Bieber T. Atopic dermatitis // Ann. Dermatol. 2010. Vol. 22. № 2. P. 125–137.

⁴⁶ Salah L.A., Faergemann J. A retrospective analysis of skin bacterial colonisation, susceptibility and resistance in atopic dermatitis and impetigo patients // Acta Derm. Venereol. 2015. Vol. 95. № 5. P. 532–535.

⁴⁷ Petry V., Lipnarski C., Bessa G.R. et al. Prevalence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance in patients with atopic dermatitis in Porto Alegre, Brazil // Int. J. Dermatol. 2014. Vol. 53. № 6. P. 731–735.

⁴⁸ Talan D.A., Krishnadasan A., Gorwitz R.J. et al. EMERGEncy ID Net Study Group. Comparison of *Staphylococcus aureus* from skin and soft-tissue infections in US emergency department patients, 2004 and 2008 // Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 53. № 2. P. 144–149.

⁴⁹ Labreche M.J., Lee G.C., Attridge R.T. et al. Treatment failure and costs in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections: a South Texas Ambulatory Research Network (STARNet) study // J. Am. Board. Fam. Med. 2013. Vol. 26. № 5. P. 508–517.



Х научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов

лины (доксциклин), линкозамиды (клиндамицин), макролиды, гликопептиды (ванкомицин), сульфаниламиды (ко-тримоксазол).

Высокую активность в отношении *S. aureus* и *S. pyogenes* продемонстрировал Флемоклав Соллютаб® (амоксциллин + клавулановая кислота)^{50, 51}.

Согласно российским рекомендациям Флемоклав Соллютаб® является препаратом выбора при пиодермиях⁵²⁻⁵⁴. Режим применения – по одной таблетке 875 мг/125 мг два раза в сутки в течение пяти – семи дней. Способ высвобождения активного вещества из диспергируемых таблеток Соллютаб® обуславливает ряд преимуществ проводимой терапии. Так, под воздействием воды или желудочного сока таблетка распадается на гранулы⁵⁵. Активное вещество высвобождается из гранул в двенадцатиперстной кишке. Благодаря этому достигается высокая биодоступность препарата⁵⁶. Практически полное и предсказуемое всасывание антибиотика в тонкой кишке способствует снижению риска развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, на фоне терапии препаратом Флемоклав Соллютаб® по сравнению с терапией традиционными лекарственными формами амоксциллина/клавуланата количество таких нежелательных явлений, как

диарея и боль в области живота, сократилось в 2,6 раза⁵⁷.

Флемоклав Соллютаб® в лекарственной форме таблетки диспергируемые обладает эффективностью инъекционных форм препаратов⁵⁸⁻⁶⁰.

Далее Е.В. Матушевская представила слушателям еще один эффективный препарат для лечения пиодермий – Юнидокс Соллютаб®. В лекарственное средство входит доксициклин с благоприятным профилем безопасности за счет нейтральной формы моногидрата. Как следствие, при приеме доксициклина моногидрата значительно снижается риск развития язв пищевода по сравнению с приемом доксициклина гидрохлорида^{61, 62}.

При ИКМТ легкой степени тяжести, вызванных стафилококками и/или стрептококками, рекомендуется амоксциллин/клавуланат, метициллин-резистентным золотистым стафилококком – доксициклин (при госпитальной этиологии и/или факторах риска)⁶³.

Эффективность и безопасность, подтвержденные многочисленными исследованиями, позволили включить антибактериальные препараты группы пенициллинов (амоксциллин + клавулановая кислота) и тетрациклинов (доксициклин) в Федеральные клинические рекомендации по лечению ИКМТ 2015 г.

Следующий вопрос, который затронула выступающая, – антибактериальная терапия акне.

Акне – это мультифакториальный дерматоз, в патогенезе которого большую роль играют генетически обусловленная гиперандрогения и детерминированный тип секреции сальных желез.

Заболевание характеризуется увеличением продукции кожного сала, фолликулярным гиперкератозом, микробной колонизацией *Propionibacterium acnes*, развитием воспалительного процесса с участием врожденного и приобретенного иммунитета (интерлейкин (ИЛ) 8, нейтрофильные лейкоциты). Важная роль в патогенезе угревой болезни отводится бактерии *P. acnes*. Колонизация *P. acnes* может быть триггером воспаления посредством активации Toll-подобных и протеазных рецепторов на клетках врожденного иммунитета, что приводит к синтезу антимикробных пептидов и ИЛ. При активации макрофагов в сальных фолликулах и моноцитов крови *P. acnes* стимулирует продукцию ИЛ-8, -12, -1-альфа.

P. acnes способствует повышенной кератинизации в устье волосяного фолликула за счет индукции интерлина и филаггрина. У лиц, склонных к акне, последний отмечается в более высоких концентрациях в протоках и воронке сальных желез.

⁵⁰ Козлов Р.С., Дехнич А.В. Справочник по антимикробной терапии. Смоленск: МАКМАХ, 2013.

⁵¹ Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. М.: МАКМАХ, 2015.

⁵² Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2015.

⁵³ Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: «Пре100 Принт», 2016.

⁵⁴ Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., 2007.

⁵⁵ Таточенко В.К. Антибиотики в лекарственной форме Соллютаб® // Фарматека. 2010. № 14. С. 46–50.

⁵⁶ Инструкция по применению лекарственного препарата Флемоклав Соллютаб® (ЛСР-000392/09 от 26.01.2009) // grls.rosminzdrav.ru.

⁵⁷ Карнов О.И. Флемоклав Соллютаб® – новая лекарственная форма амоксциллина/клавуланата в лечении синусита // Клиническая фармакология и терапия. 2006. Т. 15. № 4. С. 1–4.

⁵⁸ Белоусов Ю.Б., Данилов А.Н., Зырянов С.К. Рациональная терапия острого тонзиллита: все ли препараты амоксциллина одинаковы? // Consilium Medicum. 2010. Т. 12. № 4. С. 5–10.

⁵⁹ Cortvriendt W.R., Verschuur J.S., Hespe W. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration // Arzneimittelforschung. 1987. Vol. 37. № 8. P. 977–979.

⁶⁰ Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков // Справочник поликлинического врача. 2014. № 6. С. 4–5.

⁶¹ Белоусов Ю.Б., Данилов А.Н., Зырянов С.К., Рачина С.А. Доксициклинассоциированный лекарственный эзофагит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы // Consilium Medicum. 2012. № 4. С. 57–63.

⁶² Рафальский В.В., Крикова А.В., Довгань Е.В. Место доксициклина в терапии инфекций: значение новых лекарственных форм // Вестник практического врача. 2014. Спецвыпуск 1. С. 3–6.

⁶³ Chahine E.B., Sucher A.J. Skin and Soft Tissue Infections // www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015B1.SampleChapter.pdf.

Инъекционная эффективность в таблетках¹

при ИППП
и урогенитальных
инфекциях^{2,3}



№1 в назначениях
антибиотиков^{**}

Юнидокс Солютаб®

доксикалин

Вильпрафен®

джозамицин

Юнидокс Солютаб® – препарат выбора
в клинических рекомендациях для
терапии хламидийной инфекции^{4, 5}

Вильпрафен® – уникальный макролид^{*}
с активностью в отношении 100%
штаммов атипичных возбудителей ИППП^{6, 7}



^{*} По данным <http://grls.rosminzdrav.ru/na> 08.11.2016 г. Критерии поиска: по МНН. ^{**} Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Данные предоставлены ООО «Ипсос Комкон» по заказу АО «Астеллас Фарма» на основе исследования PrIndexTM «Мониторинг назначений лекарственных препаратов», проведенного в апреле 2016 года; 1. Яковлев С. В., Довгань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4–6; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб® (П №013102/01-120908), http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?tidReg=131893&t=3; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® (П №012028/01-230112), http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?tidReg=38847&t=4; 4. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases Treatment guidelines, 2015, <http://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm>; 5. РОДВК. РОАГ. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных хламидийной инфекцией. 2015. 17 с.; 6. Zhu H. et al. Andrologia. 2010 Aug; 42 (4): 274–80; 7. Saigal K et al. Indian J Pathol Microbiol. 2016 Apr-Jun; 59 (2): 194–6.

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению Юнидокс Солютаб®. МНН: Доксикалин. Показания к применению: Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции дыхательных путей, в том числе фарингит, бронхит острый, обострение хронической обструктивной болезни легких, трахеит, бронхопневмония, долевая пневмония, внебольничная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры; инфекции ЛОР-органов, в том числе отит, синусит, тонзиллит; инфекции мочеполовой системы: цистит, пилонефрит, бактериальный простатит, уретрит, уретритостит, урогенитальный микоплазмоз, острый орхитидит, эндометрит, эндоцервикит и сальпингоофорит в составе комбинированной терапии; в том числе инфекции, передающиеся половым путем: урогенитальный хламидиоз, сифилис у лиц с непереносимостью пенициллинов, неосложненная гонорея (как альтернативная терапия), паховая гранулема, венерическая лимфогранулема; инфекции желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей (холера, иерсиниоз, холангит, гастроэнтероколит, бациллярная и амёбная дизентерия, диарея « путешественников»); инфекции кожи и мягких тканей (включая раневые инфекции после укуса животных), тяжелая угревая болезнь (в составе комбинированной терапии); другие заболевания: фибрилемиа, легонеллез, хламидиоз различной локализации (в т.ч. простатит и проктит), риккетсиоз, лихорадка Ку, пятнистая лихорадка Скакиского гор, тиф (в т.ч. сыпной, клещевой возвратный), болезнь Лайма (I ст. – *erythema migrans*), туляремия, чума, актиномикоз, малярия; инфекционные заболевания глаз, в составе комбинированной терапии – трахома; лептоспироз, пситтакоз, орнитоз, сибирская язва (в т.ч. легочная форма), бартонелла, гранулированный эрлихиоз; коклюш, бруцеллез, остеомиелит; сепсис; подострый септический эндокардит, перитонит; Профилактика послеоперационных гнойных осложнений; малярия, вызванной *Plasmodium falciparum*, при кратковременных путешествиях (менее 4 мес) на территории, где распространены штаммы, устойчивые к хлорохину и/или пириметамин-сульфадоксину. Противопоказания: гиперчувствительность к тетрациклинам, беременность, лактация, возраст до 8 лет, тяжелые нарушения функции печени и/или почек, порфирия. Способ применения и дозы: Взрослым и детям старше 8 лет с массой тела более 50 кг назначают 200 мг в 1–2 приема в первый день лечения, далее по 100 мг ежедневно. В случаях тяжелых инфекций – 200 мг ежедневно в течение всего лечения. Детям 8–12 лет с массой тела менее 50 кг средняя суточная доза – 4 мг/кг в первый день, далее – по 2 мг/кг в день (в 1–2 приема). В случаях тяжелой инфекции – 4 мг/кг ежедневно в течение всего лечения (информация приведена в сокращении, полное описание раздела представлено в инструкции по медицинскому применению препарата). Побочные действия: Перечень побочных эффектов, перечисленных ниже, представлен в сокращении. Со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, тошнота и др.; аллергические реакции: многоформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и др.; со стороны кожных покровов: фотосенсибилизация, экфолиативный дерматит и др.; со стороны сердечно-сосудистой системы: перикардит; со стороны печени: поражение печени, холестаза, со стороны почек: увеличение остаточного азота мочевины и др.; со стороны системы кроветворения: гемолитическая анемия, тромбоцитопения и др.; со стороны нервной системы: доброкачественное повышение внутричерепного давления, вестибулярные нарушения и др.; со стороны щитовидной железы: обильное темное-коричневое окрашивание ткани щитовидной железы; со стороны зубов и костей: замедление остеогенеза, нарушение нормального развития зубов у детей; со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия; прочие: суперинфекция: кандидоз и др. Полный перечень побочных эффектов приведен в инструкции по медицинскому применению препарата.

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению Вильпрафен®. МНН: джозамицин. Показания к применению: Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов: тонзиллит, фарингит, паратонзиллит, ларингит, средний отит, синусит, дифтерия (дополнительно к лечению дифтерийным анатоксином), скарлатина (в случае гиперчувствительности к пенициллину). Инфекции нижних дыхательных путей: острый бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, в том числе вызванная атипичными возбудителями, коклюш, пситтакоз. Инфекции в стоматологии: гингивит, пародонтит, периодонтит, альвеолит, альвеолярный абсцесс. Инфекции в отоларингологии: блефарит, дакриоцистит. Инфекции кожных покровов и мягких тканей: фолликулит, фурункул, фурункулез, абсцесс, сибирская язва, рожа, акне, лимфангит, лимфаденит, флегмона, панариций, раневые (в том числе послеоперационные) и ожоговые инфекции. Инфекции мочеполовой системы: уретрит, цервикит, эпидидимит, простатит, вызванные хламидиями и/или микоплазмами, гонорея, сифилис (при гиперчувствительности к пенициллину), венерическая лимфогранулема. Заболевания желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с *H. pylori*. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и др. Противопоказания: гиперчувствительность к джозамицину и другим компонентам препарата; гиперчувствительность к другим макролидам; тяжелые нарушения функции печени; дети с массой тела менее 10 кг. Способ применения и дозы: Рекомендуемая суточная дозировка для взрослых и подростков в возрасте старше 14 лет составляет от 1 до 2 г джозамицина, стандартная доза 500 мг 3 раза в сутки. Суточная доза должна быть разделена на 2–3 приема. В случае необходимости доза может быть увеличена до 3 г в сутки. Обычно продолжительность лечения определяется врачом, составляя от 5 до 21 дня в зависимости от характера и тяжести инфекции (информация приведена в сокращении, полное описание раздела представлено в инструкции по медицинскому применению препарата). Побочное действие: Перечень побочных эффектов, перечисленных ниже, представлен в сокращении. Часто: дискомфорт в желудке, тошнота. Нечасто: дискомфорт в животе, рвота, диарея. Редко: крапивница, отек Квинке, анафилактическая реакция. В редких случаях сообщалось о дозозависимых, проходящих нарушениях слуха. Прочие очень редкие нежелательные реакции указаны в инструкции по медицинскому применению.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.

Информация для специалистов здравоохранения

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Х научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов

Таблица. Потенциальные неантибактериальные эффекты антибиотиков при акне

Препараты	Механизм действия
Тетрациклины, макролиды, линкозамиды	Подавление продукции <i>P. acnes</i> , провоспалительных медиаторов
Тетрациклины	Ингибирование ферментов, разрушающих ткани организма (коллагеназы и металлопротеиназы)
Тетрациклины (данные противоречивы)	Антиоксидантная активность
Эритромицин (для других антибиотиков данные противоречивы)	Антипролиферативная активность
Тетрациклины, макролиды	Неспецифический иммуномодулирующий эффект
Тетрациклины, макролиды, линкозамиды	Модуляция клеточного иммунитета (снижение продукции цитокинов и др.)

Биопленки дополнительно влияют на формирование гиперкератоза и увеличивают устойчивость *P. acnes* к антибиотикам. Вместе с тем *P. acnes* может индуцировать продукцию антимикробных пептидов, бета-дефенсинов 2 и 3, которые принимают участие в защите кожи от патогенного влияния *S. aureus* и *S. pyogenes*. Основой лечения акне в течение многих лет остается системная антибактериальная терапия. Она показана при среднетяжелом и тяжелом акне, а также воспалительных акне, рефрактерных к топической терапии. Эффективность антибиотиков определяется не только по уменьшению количества *P. acnes*, но и их дополнительным противовоспалительным действием. Клинически успешная антибактериальная терапия может не сопровождаться уменьшением количества возбудителя. Рутинные микробиологические исследования при оценке эффективности терапии не рекомендуются. Однако при дифференциальной диагно-

стике с акне-подобными высыпаниями (грамотрицательный фолликулит, *Malassezia*) их проведение необходимо.

Для лечения акне применяются препараты различных групп: тетрациклины (тетрациклин, доксициклин и миноциклин) – сила рекомендаций А, макролиды (азитромицин, эритромицин) – сила рекомендаций А, триметоприм (в сочетании или без сульфаметоксазола) – сила рекомендаций В.

На сегодняшний день антибиотики тетрациклиновой группы рассматриваются в качестве препаратов первой линии терапии тяжелой угревой сыпи и угревой сыпи средней степени тяжести, за исключением случаев, когда их применение противопоказано (беременность, возраст ≤ 8 лет, аллергия).

Антибактериальные средства, обычно применяемые при лечении акне, а именно тетрациклины, обладают также противовоспалительным действием, не зависящим от микробиологической эффективности. Потенциальные неантибактериальные эффекты антибиотиков при акне представлены в таблице.

Преимущество использования доксициклина (по сравнению с другими антибиотиками) при акне заключается прежде всего в высокой эффективности лечения⁶⁴. Рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнивалась терапия азитромицином в режиме три дня в месяц с ежедневной терапией доксициклином, продемонстрировало превосходство последнего.

Кроме того, данные, обосновывающие применение цефалоспоринов и пенициллина при акне, ограничены. Макролиды, цефалоспорины, как и пенициллины, являются альтернативными тера-

певтическими средствами – в случае, когда применение препаратов первой линии невозможно (риск наступления беременности, аллергия к антибиотикам других классов).

Механизм действия доксициклина заключается в подавлении активности *P. acnes* (антибактериальный эффект), угнетении хемотаксиса и активности металлопротеиназ (провоспалительный эффект).

Эффективность доксициклина у больных вульгарным акне средней степени тяжести продемонстрирована для доз от 1,7 до 2,4 мг/кг⁶⁵. Количество пустул на фоне проводимой терапии сократилось на 90%, папул – на 84%. У пациентов с воспалительными акне средней и тяжелой степени тяжести отмечена эффективность доксициклина в субтерапевтических дозах (20 мг два раза в сутки или 40 мг один раз в сутки)⁶⁶.

Эффективность доксициклина при акне показана и в других многочисленных клинических исследованиях.

Для профилактики формирования антибиотикорезистентности и развития побочных эффектов необходимо ограничить продолжительность системной терапии до трех месяцев – сила рекомендаций А. Кроме того, такая терапия должна дополняться топическими ретиноидами или ретиноидами/бензоил пероксидом.

«Чтобы справиться с акне, многим больным достаточно назначить препараты, подавляющие деятельность *P. acnes* и устраняющие патологический гиперкератоз. При более тяжелых формах заболевания, когда такой подход неэффективен, необходимо лечение, направленное на подавление секреции кожного сала», – констатировала Е.В. Матушевская. ●

⁶⁴ Ullah G., Noor S.M., Bhatti Z. et al. Comparison of oral azithromycin with oral doxycycline in the treatment of acne vulgaris // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. 2014. Vol. 26. № 1. P. 64–67.

⁶⁵ Toossi P., Farshchian M., Malekzad F. et al. Subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate facial acne // J. Drugs Dermatol. 2008. Vol. 7. № 12. P. 1149–1152.

⁶⁶ Moore A., Ling M., Bucko A. et al. Efficacy and safety of subantimicrobial dose, modified-release doxycycline 40 mg versus doxycycline 100 mg versus placebo for the treatment of inflammatory lesions in moderate and severe acne: a randomized, double-blinded, controlled study // J. Drugs Dermatol. 2015. Vol. 14. № 6. P. 581–586.